(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2005-513078
(P2005-513078A)
(43)公表日　平成17年5月12日(2005.5.12)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
A61K 35/78	A61K 35/78	C	2B005
A23K 1/16	A61K 35/78	H	2B150
A23K 1/18	A61K 35/78	J	4B018
A23L 1/30	A61K 35/78	N	4C086
A61K 31/045	A61K 35/78	Q	4C088

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 23 頁）　最終頁に続く

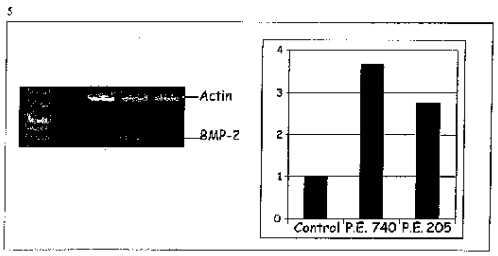
(21)出願番号　特願2003-553934 (P2003-553934)
(86)(22)出願日　平成14年12月10日 (2002.12.10)
(85)翻訳文提出日　平成16年6月10日 (2004.6.10)
(86)国際出願番号　PCT/EP2002/014120
(87)国際公開番号　WO2003/053167
(87)国際公開日　平成15年7月3日 (2003.7.3)
(31)優先権主張番号　01204838.5
(32)優先日　平成13年12月11日 (2001.12.11)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

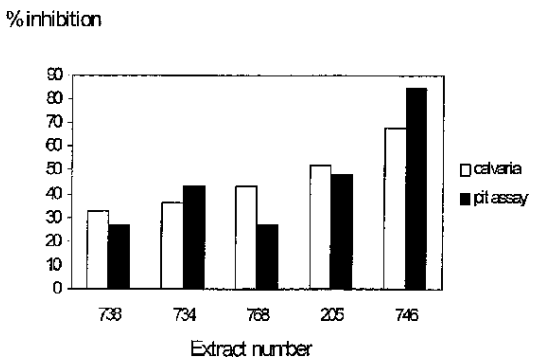
(71)出願人　590002013
ソシエテ　デ　プロデユイ　ネツスル　ソシエテ　アノニム
スイス国　ツェーハー－１８００　ブベイ，アベニュー　ネスレ　５５
(74)代理人　100066692
弁理士　浅村　皓
(74)代理人　100072040
弁理士　浅村　肇
(74)代理人　100102897
弁理士　池田　幸弘
(74)代理人　100097870
弁理士　梶原　斎子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】骨成長の促進及び骨健康の維持のための組成物

(57)【要約】
本発明は、骨健康の維持又は骨疾患の予防、緩和及び／若しくは治療のため組成物に関する。本発明はまた、栄養製品、サプリメント、スナック又は医薬品の製造における前記組成物の使用、並びに、有効量の組成物を投与することを含む、骨成長を促進する又は骨健康の維持のための方法にも関する。





【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト及びペットにおける骨疾患の予防、緩和及び／又は治療、並びに骨健康の維持を意図する食品組成物であって、活性成分として、骨形成タンパク質の発現を誘発する能力を有する植物性化合物を含む植物若しくは植物抽出物の少なくとも一種を有効量で含む食品組成物。
【請求項２】
前記植物若しくは植物抽出物がさらに骨再吸収を阻害する、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記植物が該植物源の任意の部分、すなわち葉、塊茎、果実、種子、根、子実、胚芽又は細胞培養物である、請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項４】
前記植物若しくは植物抽出物がＬｉｎｄｅｒａ、Ａｒｔｅｍｉｓｉａ、Ａｃｏｒｕｓ、Ｃａｒｔｈａｍｕｓ、Ｃａｒｕｍ、Ｃｎｉｄｉｕｍ、Ａｍｅｌａｎｃｈｉｅｒ、Ｃｕｒｃｕｍａ、Ｔａｒａｘａｃｕｍ、Ｃｙｐｅｒｕｓ、Ｊｕｎｉｐｅｒｕｓ、Ｐｒｕｎｕｓ、Ｉｒｉｓ、Ｃｉｃｈｏｒｉｕｍ、Ｄｏｄｏｎａｅａ、Ｅｐｉｍｅｄｉｕｍ、Ｅｒｉｏｇｏｎｕｍ、Ｓｏｙａ、Ｍｅｎｔｈａ、Ｏｃｉｍｕｍ、ｔｈｙｍｕｓ、Ｔａｎａｃｅｔｕｍ、Ｐｌａｎｔａｇｏ、Ｓｐｅａｒｍｉｎｔ、Ｂｉｘａ、Ｖｉｔｉｓ、Ｒｏｓｅｍａｒｉｎｕｓ、Ｔａｎａｃｅｔｕｍ、Ｒｈｕｓ及びＡｎｅｔｈｕｍを含む群から選択される、請求項１から３までの一項に記載の組成物。
【請求項５】
前記植物若しくは植物抽出物がＬｉｎｄｅｒａ ｂｅｎｚｏｉｎの地上部分、Ａｒｔｅｍｉｓｉａ ｖｕｌｇａｒｉｓの地上部分、Ａｃｏｒｕｓ ｃａｌａｍｕｓの根茎、Ｃａｒｔｈａｍｕｓ ｔｉｎｃｔｏｒｉｕｓの種子又は花、Ａｍｅｌａｎｃｈｉｅｒ ｏｖａｌｉｓの果実、Ａｍｅｌａｎｃｈｉｅｒ ａｌｎｉｆｏｌｉａの果実、Ｃｉｃｈｏｒｉｕｍ ｉｎｔｙｂｕｓの根、Ｃｕｒｃｕｍａ ｌｏｎｇａの根茎、Ｅｐｉｍｅｄｉｕｍ ｂｒｅｖｉｃｏｒｎｕｍの地上部分、Ｅｒｉｏｇｏｎｕｍ ｇｉｇａｎｔｅｕｍの地上部分、Ｔａｒａｘａｃｕｍ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓの葉又は根、Ｃｙｐｅｒｕｓ ｒｏｔｏｎｄｕｓの根茎、Ｄｏｄｏｎｅａｅ ｖｉｓｃｏｓａの葉、Ｉｒｉｓ ｐａｌｌｉｄａの細胞培養物、Ｉｒｉｓ ｇｅｒｍａｎｉｃａ、ｐａｌｌｉｄａ若しくはｐｓｅｕｄａｃｏｒｕｓの根茎、Ｊｕｎｉｐｅｒｕｓ ｃｏｍｍｕｎｉｓの果実、Ｐｒｕｎｕｓ ｐｅｒｓｉｃａの種子、ｓｏｙａの細胞培養物、Ｍｅｎｔｈａ ｓｐｉｃａｔａの地上部分、Ｏｃｉｍｕｍ ｇｒａｔｉｓｓｉｍｕｍの地上部分、Ｔｈｙｍｕｓ属の種の地上部分、Ｒｈｕｓ ｇｌａｂｒａの地上部分、ａｎｅｔｈ、Ｂｉｘａ、Ｖｉｔｉｓ ｖｉｎｉｆｅｒａの果実、Ｒｏｓｍａｒｉｎｕｓ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓの地上部分、Ｔａｎａｃｅｔｕｍ ｖｕｌｇａｒｅの地上部分、Ｃａｒｕｍ ｃａｒｖｉ、Ｐｌａｎｔａｇｏ ｍａｊｏｒ、Ｏｘｙｄｅｎｄｒｏｎ ａｒｂｏｒｅｕｍの地上部分から選択される、請求項１から４までの一項に記載の組成物。
【請求項６】
前記植物性化合物がラクツシン、ラクツコピクリン、３－デオキシ－ラクツシン、ゲラニオール又はカルボンである、請求項１から５までの一項に記載の組成物。
【請求項７】
栄養バランス食品若しくはペットフード、食物サプリメント、スナック又は薬剤組成物の形態にある、請求項１から６までの一項に記載の組成物。
【請求項８】
骨折の治癒において骨の再生を補助し、骨形成を増進し、かつ成長中において骨塩量を増加させ、最大骨量を最適化し又は骨の損失、特にヒト若しくはペットにおける加齢に関連する骨の損失を軽減する、請求項１から７までの一項に記載の組成物。
【請求項９】
ヒト又はペットにおいて軟骨の形成を補助する請求項１から８までの一項に記載の組成

物。
【請求項１０】
ヒト又はペットにおいて変形性関節症を予防するのに役立ち、これが該個体の活動又は運動性がより良好になることをもたらす、請求項１から９までの一項に記載の組成物。
【請求項１１】
ヒト又はペットにおける骨疾患の前記予防、前記緩和及び／若しくは前記治療又は骨健康の維持を意図する食品又はペットフード組成物を調製するための、骨形成タンパク質を刺激するかつ／又は骨の再吸収を阻害する能力を有する植物性化合物を含む植物若しくは植物抽出物の使用。
【請求項１２】
前記組成物が請求項１から１０までに記載されたものである、請求項１１に記載の使用。
【請求項１３】
前記植物若しくは植物抽出物を単体で、或いはチコリ、茶、ココアなど他の植物と、又は他の生理活性分子、例えば抗酸化剤、脂肪酸、プレバイオティック繊維、グルコサミン、コンドロイチン硫酸などと共に使用する、請求項１１又は１２に記載の使用。
【請求項１４】
請求項１から６までのいずれか一項に記載の組成物を有効量で投与することを含む、骨疾患を治療、緩和若しくは予防する、又は骨健康を維持する方法。
【請求項１５】
個体に請求項１から７までのいずれかに記載の組成物を与えるステップを含む、ヒト又はペットにおいて骨形成を増進し、かつ成長中において骨塩量を増加させて最大骨量を最適化する方法。
【請求項１６】
前記個体に請求項１から７までに記載の組成物を与えるステップを含む、ペット及びヒトにおける変形性関節症を治療、緩和、及び／又は予防する方法。
【請求項１７】
請求項１から７までのいずれか一項に記載の組成物を有効量で投与することを含む、骨粗鬆症を治療又は予防する方法。
【請求項１８】
個体に請求項１から７までのいずれかに記載の組成物を与えるステップを含む、骨折の治癒において骨の再生を刺激する方法。
【請求項１９】
前記個体に請求項１から７までのいずれかに記載の組成物を与えるステップを含む、骨の損失、特にヒト又はペットにおける加齢に関連する骨の損失を軽減させる方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、骨健康の維持又は骨疾患の予防、緩和及び／若しくは処置のための組成物に関する。本発明はまた、栄養製品、サプリメント又は医薬品の製造における前記組成物の使用、並びに、有効量の組成物を投与することを含む、骨成長を促進する又は骨健康を維持する方法にも関する。
【背景技術】
【０００２】
健康な骨は、骨の形成と再吸収との間の平衡を要する有効な骨再構築を必要とする。ほとんどの骨疾病は骨再吸収の増進が原因であるので、その阻害が第１の治療目的となり、したがって、現在までに開発されているほとんどの薬剤が再吸収防止性である。例えば、エストロゲンは、破骨細胞の産生及び分化を促進するサイトカインの産生を遮断する。骨の健康に利点をもたらすと同時に乳組織又は子宮内膜組織に対する有害なホルモン効果の危険性を軽減させるＳＥＲＭ（選択的エストロゲン応答モジュレーター）が開発されてい

る。これらは骨中でエストロゲンに類似の機構によって働くと考えられている。ビスホスホネート（例えばアレンドロネート、リセドロネートなど）は骨中に濃縮され、これらは現在のところ最も有効な骨再吸収阻害剤である。これらは、破骨細胞の活性及び生存に必要である重要な酵素経路を阻害する。カルシトニンは、破骨細胞の活性を遮断することによって骨再吸収を阻害する、ポリペプチドホルモンである。新しい標的には、ＴＮＦ受容体／リガンドファミリーメンバー、特にＲＡＮＫ／ＲＡＮＫＬ及びそのシグナル伝達経路の遮断、カテプシンＫなど骨特異的メタロプロテイナーゼの阻害、又は特異的キナーゼの阻害が含まれる。

【０００３】

骨形成を刺激する治療剤の開発は、再吸収の治療剤の開発に後れをとっている。多少の化合物や薬剤が、ヒトにおいて骨成長を促進することで知られている。例えば、国際公開公報ＷＯ　９６１９２４６号は、少なくとも一カ月間、副甲状腺ホルモン、ＰＴＨ関連タンパク質又は作用剤を断続的に投与することによる、ヒト患者において骨成長を促進する方法を記載している。国際公開公報ＷＯ　９６１９５０１号では、膵臓由来の因子が骨再吸収を阻害し、骨細胞が増殖するようにそれを刺激し、骨形成を増進させる。

【０００４】

最近の大きな躍進は、骨形成の刺激における主要な存在としての骨形成タンパク質２（ＢＭＰ－２）の役割の実証、及びスタチン（コレステロールの合成を阻害することによってコレステロール値を低下させるのに有効な薬物）がＢＭＰ－２の誘発に部分的に媒介されて骨形成を改善することの実証である。組換えＢＭＰ－２の送達によって骨又は軟骨の形成が誘発されることが示されている。米国特許第６１５０３２８号に、骨及び軟骨の形成を誘発させる方法が、ＢＭＰをコードしているＤＮＡで形質転換させた細胞を培養することによって産生させた精製骨形成タンパク質の投与を含むことが記載されている。また、国際公開公報ＷＯ　９７１１０９５は、神経腫瘍の処置及び骨成長及び創傷治癒のための骨形成タンパク質組成物の使用に関する。ＢＭＰに加えて、インスリン様ＧＦ（ＩＧＦ－１）、トランスフォーミングＧＦ－β（ＴＧＦ－β）、線維芽細胞ＧＦ（ＦＧＦ）などの成長因子が、骨折及び骨欠損の治癒における局部療法として調査中である。しかし、腸での代謝及び他組織に影響する可能性が原因で、全身投与には問題がある。遺伝子治療が一選択肢として提案されている。代替案は、成長因子の遺伝子又はタンパク質発現に対する食事性若しくは薬剤性の調節因子によって、その産生に対する骨芽細胞による調節を標的にすることである。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

これらの化合物及び薬剤化合物が骨疾患の処置において有効なことが証明されているが、哺乳動物において骨の成長を促進し、骨／関節の疾患を予防、緩和、又は治療（ｔｒｅａｔ）する、安全かつ有効な栄養学的な方法を提供することが興味深いであろう。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

したがって第１態様では、本発明は、活性成分として骨形成タンパク質の発現を誘発させるその能力によって選択された少なくとも１種の植物又は植物抽出物を有効量で含む、哺乳動物における骨疾患の予防、緩和及び／若しくは治療、又は骨健康の維持を意図する組成物を提供する。

【０００７】

驚くべきことに、今回、一部の植物若しくは植物抽出物が、骨又は軟骨組織中の内在成長因子を調節することによって骨成長を促進する能力を有することが判明した。これらは、骨の形成及び修復、骨健康の維持、又は骨疾患の予防、緩和及び／若しくは処置に正の効果を与える、ｉｎ　ｖｉｖｏ及び局部的な骨環境において骨形成タンパク質の発現を誘発させる能力を有する。

【０００８】

本発明による組成物は、ヒト又はペット用に意図する栄養製品、サプリメント、スナック（ｔｒｅａｔ）又は医薬品の製造に使用することができる。

【０００９】

本発明による食品組成物を個体に投与することによって、骨折の治癒における骨の再生の改善がもたらされる。本発明の組成物は、骨再吸収を阻害するのにさらに役立つ。これは、骨形成を増進し、かつ成長中において骨塩量を増加させて最大骨量の最適化を補助する。また、この食品組成物は、骨の損失、特に哺乳動物において加齢に関連する骨の損失を軽減させるのにも役立つ。したがってこれは、加齢に伴って骨量を維持し、骨粗鬆症の危険性を軽減させるのに役立つ。

【００１０】

さらにこれは、哺乳動物における軟骨の形成及びペット又はヒトにおける変形性関節症の予防に役立ち、これは、個体の活動又は運動性がより良好になることをもたらす。

【００１１】

別の態様では、本発明は、哺乳動物における骨健康の維持、並びに骨疾患の予防、緩和、及び／又は治療を意図する組成物を調製するための、骨形成タンパク質を刺激する及び／又は骨再吸収を阻害する能力によって選択された植物若しくは植物抽出物の使用に関する。

【００１２】

さらに、本発明は、上述の組成物を有効量で投与することを含む、骨疾患を予防、緩和及び／若しくは治療する方法又は骨健康を維持する方法を提供する。

【００１３】

本発明はさらに、上述の組成物を有効量で投与することを含む、骨形成を増進し、かつ成長中において骨塩量を増加させて最大骨量を最適化し、骨粗鬆症を処置又は予防し、骨折の治癒において骨の再生を刺激する方法を提供する。

【００１４】

本発明はさらに、個体に上述の組成物を与えるステップを含む、ペット及びヒトにおける変形性関節症を治療、緩和、及び／又は予防する方法に関する。

【００１５】

本発明はさらに、個体に上述の組成物を与えるステップを含む、骨の損失、特にヒト又はペットにおける加齢に関連する骨の損失を軽減させる方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１６】

本発明の第１の目的に関して、本発明による植物若しくは植物抽出物は、骨形成タンパク質の発現の誘発によるタンパク質同化の潜在性を有し、さらに再吸収防止性剤であり得る植物性化合物を含む。

【００１７】

好ましい実施形態では、植物若しくは植物抽出物は植物源の任意の部分、例えば葉、塊茎、果実、種子（ｓｅｅｄｓ）、根、子実（ｇｒａｉｎｓ）、胚芽又は細胞培養物由来である。植物若しくは植物抽出物は、植物源に応じて、葉、根及び／若しくは果実の乾燥させた凍結乾燥抽出物の形態、又は新鮮な植物の形態、或いは無機若しくは有機溶媒を用いた当分野で知られている抽出方法によって得られる濃縮分画の形態であり得る。

【００１８】

植物若しくは植物抽出物は、骨再吸収を阻害するかつ／又は骨形成を誘発させる能力によって選択される。具体的には、Ｌｉｎｄｅｒａ、Ａｒｔｅｍｉｓｉａ、Ａｃｏｒｕｓ、Ｃａｒｔｈａｍｕｓ、Ｃａｒｕｍ、Ｃｎｉｄｉｕｍ、Ａｍｅｌａｎｃｈｉｅｒ、Ｃｕｒｃｕｍａ、Ｔａｒａｘａｃｕｍ、Ｃｙｐｅｒｕｓ、Ｊｕｎｉｐｅｒｕｓ、Ｐｒｕｎｕｓ、Ｉｒｉｓ、Ｃｉｃｈｏｒｉｕｍ、Ｄｏｄｏｎａｅａ、Ｅｐｉｍｅｄｉｕｍ、Ｅｒｉｏｇｏｎｕｍ、Ｓｏｙａ、Ｍｅｎｔｈａ、Ｏｃｉｍｕｍ、ｔｈｙｍｕｓ、Ｔａｎａｃｅｔｕｍ、Ｐｌａｎｔａｇｏ、Ｓｐｅａｒｍｉｎｔ、Ｂｉｘａ、Ｖｉｔｉｓ、Ｒｏｓｅｍａｒｉｎｕｓ、Ｔａｎａｃｅｔｕｍ、Ｒｈｕｓ及びＡｎｅｔｈｕｍからなる群から選択され得る。また

、キノコであってもよい。

【００１９】

最も好ましい実施形態では、これは例えばＬｉｎｄｅｒａ ｂｅｎｚｏｉｎの地上部分、Ａｒｔｅｍｉｓｉａ ｖｕｌｇａｒｉｓの地上部分、Ａｃｏｒｕｓ ｃａｌａｍｕｓの根茎、Ｃａｒｔｈａｍｕｓ ｔｉｎｃｔｏｒｉｕｓの種子又は花、Ａｍｅｌａｎｃｈｉｅｒ ｏｖａｌｉｓの果実、Ａｍｅｌａｎｃｈｉｅｒ ａｌｎｉｆｏｌｉａの果実、Ｃｉｃｈｏｒｉｕｍ ｉｎｔｙｂｕｓの根、Ｃｕｒｃｕｍａ ｌｏｎｇａの根茎、Ｅｐｉｍｅｄｉｕｍ ｂｒｅｖｉｃｏｒｎｕｍの地上部分、Ｅｒｉｏｇｏｎｕｍ ｇｉｇａｎｔｅｕｍの地上部分、Ｔａｒａｘａｃｕｍ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓの葉又は根、Ｃｙｐｅｒｕｓ ｒｏｔｏｎｄｕｓの根茎、Ｄｏｄｏｎｅａｅ ｖｉｓｃｏｓａの葉、Ｉｒｉｓ ｐａｌｌｉｄａの細胞培養物、Ｉｒｉｓ ｇｅｒｍａｎｉｃａ、ｐａｌｌｉｄａ若しくはｐｓｅｕｄａｃｏｒｕｓの根茎、Ｊｕｎｉｐｅｒｕｓ ｃｏｍｍｕｎｉｓの果実、Ｐｒｕｎｕｓ ｐｅｒｓｉｃａの種子、ｓｏｙａの細胞培養物、Ｍｅｎｔｈａ ｓｐｉｃａｔａの地上部分、Ｏｃｉｍｕｍ ｇｒａｔｉｓｓｉｍｕｍの地上部分、Ｔｈｙｍｕｓ属の種（スピーシーズ）の地上部分、Ｒｈｕｓ ｇｌａｂｒａの地上部分、ａｎｅｔｈ、Ｂｉｘａ、Ｖｉｔｉｓ ｖｉｎｉｆｅｒａの果実、Ｒｏｓｍａｒｉｎｕｓ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓの地上部分、Ｔａｎａｃｅｔｕｍ ｖｕｌｇａｒｅの地上部分、Ｃａｒｕｍ ｃａｒｖｉ、Ｐｌａｎｔａｇｏ ｍａｊｏｒ、Ｏｘｙｄｅｎｄｒｏｎ ａｒｂｏｒｅｕｍの地上部分であってよい。

【００２０】

植物性化合物は、ゲニステイン（ｇｅｎｉｓｔｅｉｎ）、ダイゼイン（ｄａｉｄｚｅｉｎ）、ラクツシン（ｌａｃｔｕｃｉｎ）、ラクツコピクリン（ｌａｃｔｕｃｏｐｉｃｒｉｎ）、３－デオキシ－ラクツシン、ゲラニオール又はカルボン（ｃａｒｖｏｎｅ）であってよい。

【００２１】

本発明による植物若しくは植物抽出物を食品組成物の調製に使用してもよい。前記組成物は、栄養バランス食品若しくはペットフード、食物サプリメント、スナック又は薬剤組成物の形態であってよい。

【００２２】

植物若しくは植物抽出物は、単体で、或いはチコリ、茶、ココアなど他の植物と、又は他の生理活性分子、例えば抗酸化剤、脂肪酸、プレバイオティック繊維、グルコサミン、コンドロイチン硫酸などと共に使用してもよい。

【００２３】

一実施形態では、ヒトが消費するための食品組成物を調製する。この組成物は、総合栄養処方（ｆｏｍｕｌａ）、乳製品、冷蔵された若しくは棚で安定な飲料、スープ、食物サプリメント、食事代替品、及び栄養バー（ｂａｒ）又は菓子であってよい。

【００２４】

栄養処方は、本発明による植物抽出物以外にタンパク質源を含んでいてもよい。タンパク質源としては食物タンパク質を使用することが好ましい。食物タンパク質は、任意の適切な食物タンパク質、例えば、動物性タンパク質（乳タンパク質、食肉タンパク質、卵タンパク質など）、植物性タンパク質（ダイズタンパク質、コムギタンパク質、コメタンパク質、エンドウマメタンパク質など）、遊離アミノ酸の混合物、又はこれらの組合せであってよい。カゼイン、ホエイタンパク質などの乳タンパク質及びダイズタンパク質が特に好ましい。また、この組成物は炭水化物及び脂肪源も含んでいてよい。

【００２５】

栄養処方が脂肪源を含む場合、脂肪源は栄養処方の熱量の約５％～約５５％、例えば熱量の約２０％～約５０％を提供することが好ましい。脂肪源を構成する脂質は任意の適切な脂肪又は脂肪混合物であってよい。植物性脂肪、例えばダイズ油、パーム油、ココナッツ油、ベニバナ油、ヒマワリ油、トウモロコシ油、カノーラ油、レシチンなどが特に適している。所望する場合は、乳脂防などの動物性脂肪を加えてもよい。

【００２６】
栄養処方に炭水化物源を加えてもよい。これは、栄養組成物の熱量の約４０％～約８０％を提供することが好ましい。任意の適切な炭水化物、例えばショ糖、乳糖、ブドウ糖、果糖、固形コーンシロップ及びマルトデキストリン、並びにそれらの混合物を使用し得る。所望する場合は、食物繊維を加えてもよい。食物繊維を使用する場合は、栄養処方の熱量の約５％を構成することが好ましい。食物繊維は、例えばダイズ、エンドウマメ、カラスムギ、ペクチン、グアールガム、アラビアガム及びフラクトオリゴ糖を含めた任意の適切な起源由来であり得る。適切なビタミン及びミネラルを、適正な指針に合う量で栄養フォーミュラに含めてもよい。

【００２７】
所望する場合は、栄養処方に１種又は複数種の食品グレードの乳化剤、例えばモノ－又はジ－グリセリドのジアセチル酒石酸エステル、レシチン並びにモノ－及びジ－グリセリドを取り込ませてもよい。同様に、適切な塩及び安定剤を含めてもよい。ビタミン及びミネラルを植物抽出物と混合してもよい。

【００２８】
栄養組成物は、散剤、錠剤、カプセル、濃縮液、固形製品又はすぐ飲める飲料の形態で経腸投与が可能であることが好ましい。散剤の形態の栄養処方を生成することを所望する場合は、均質化した混合物を噴霧乾燥機や凍結乾燥機などの適切な乾燥装置に移して散剤に変換する。

【００２９】
別の実施形態では、栄養組成物は乳ベースの穀類と共にプレバイオティック製剤を含む。好ましくは、乳ベースの穀類はプレバイオティック製剤の担体として働く乳児用穀類（ｉｎｆａｎｔ　ｃｅｒｅａｌ）である。

【００３０】
別の実施形態では、通常の食品製品を本発明による少なくとも１種の植物若しくは植物抽出物で富化してもよい。これには、例えば発酵乳、ヨーグルト、フレッシュチーズ、レンネット処理した乳、菓子製品、例えば甘い若しくは甘くした飲料、菓子バー、朝食用の穀類フレーク若しくはバー、飲物、粉末乳、ダイズベースの製品、乳製品でない発酵製品又は臨床栄養のための栄養サプリメントがある。

【００３１】
組成物中の植物若しくは植物抽出物の量は、植物源及びその利用方法に応じて変動し得る。好ましい実施形態では、有効な一日用量は少なくとも一日あたり約１ｍｇ、より好ましくは１ｍｇ～２００ｍｇの活性分子である。

【００３２】
一実施形態では、少なくとも上述の抽出物又は植物性化合物を個体において所望の効果を達成するのに十分な量で含む、薬剤組成物を調製することができる。この組成物は錠剤、液体、カプセル、軟カプセル、ペースト若しくはトローチ（ｐａｓｔｉｌｌｅ）、ガム、又は飲用可能な溶液若しくは乳濁液、ドライ経口サプリメント、ウェット経口サプリメントであり得る。この薬剤組成物はさらに、様々な性質のそれぞれの活性分子を標的組織に送達するのに適した担体及び賦形剤を含むであろう。担体／賦形剤の種類及びその量は、その物質の性質及び薬物の送達方法並びに／又は企図される投与に依存するであろう。当分野の技術者が自身の知識に基づいて適正な成分及び生薬形態を選択するであろうことは理解されよう。

【００３３】
本発明による植物若しくは植物抽出物をペットフード組成物の調製に使用してもよい。前記組成物は、通常の食餌のサプリメントとして、又は総合栄養ペットフードの成分として、より好ましくは高カロリーペットフード中でペットに投与してもよい。薬剤組成物であってもよい。

【００３４】
植物若しくは植物抽出物は、単体で、或いはチコリ、茶、ココアなど他の植物と、又は

他の生理活性分子、例えば抗酸化剤、脂肪酸、プレバイオティック繊維、グルコサミン、コンドロイチン硫酸などと共に使用してもよい。

【００３５】

好ましくは、ペットフード組成物は１５ｋｇの犬用のドライペットフード１ｇあたり約０．０１～０．５ｇの乾燥植物を含み、１５ｋｇの犬用のウェットペットフード１ｇあたり０．００１～０．１ｇの乾燥植物を含む。

【００３６】

本発明による総合栄養ペットフード組成物は、粉末の乾燥形態、スナックの形態、又はウェットな、冷蔵されている若しくは棚で安定なペットフード製品の形態であり得る。これは、冷蔵されているか、又は棚で安定な製品として提供され得る。これらのペットフードは、当分野で知られている方法によって製造し得る。

【００３７】

ペットフードは、任意選択でプレバイオティック、プロバイオティック微生物又は他の活性物質、例えば長鎖脂肪酸を含んでいてもよい。ペットフード中のプレバイオティックの量は、好ましくは１０重量％未満である。例えば、プレバイオティックはペットフードの約０．１重量％～約５重量％を構成し得る。プレバイオティック源としてチコリを使用するペットフードでは、チコリが餌混合物の約０．５重量％～約１０重量％、より好ましくは約１重量％～約５重量％を構成するようにそれを含ませてよい。

【００３８】

プロバイオティック微生物を使用する場合は、ペットフードは、ペットフード１グラムあたり約10^4～約10^{10}個のプロバイオティック微生物細胞を含むことが好ましく、より好ましくは、１ｇあたり約10^6～約10^8個のプロバイオティック微生物細胞を含む。ペットフードは、混合物の約０．５重量％～約２０重量％、好ましくは約１重量％～約６重量％、例えば約３重量％～約６重量％のプロバイオティック微生物を含み得る。

【００３９】

必要な場合は、栄養的に完全になるように、ペットフードにミネラル及びビタミンを添加する。さらに、様々な他の材料、例えば糖、塩、香辛料、調味料、香料などを、所望に応じてペットフードに取り込ませてもよい。

【００４０】

別の実施形態では、ペットフードの品質を改善するために食品添加物を調製してもよい。食品添加物は、主食がウェットであれドライであれ、カプセルで包まれているか散剤形態で提供され、主食と一緒に又は個別に梱包され得る。例として、本発明による抽出物を含む散剤を散剤形態で或いはゲル若しくは脂質又は他の適切な担体中でサシェ（ｓａｃｈｅｔ）に詰めてもよい。これら個別に梱包された単位を、取扱説明書に応じて主食と一緒に又は主食若しくはスナックと共に使用する複数単位パックで提供し得る。

【００４１】

有益な効果を得るためにペットが消費すべきペットフードの量は、ペットの大きさ、ペットの種類、ペットの年齢に依存する。しかし、通常体重１ｋｇあたり約０．５～５ｇの乾燥植物を提供する量のペットフードが、犬及び猫で十分であろう。

【００４２】

ヒト又は動物に上述の食品又はペットフード組成物を投与することにより、骨折の治癒において骨の再生の改善がもたらされる。これは、骨形成を刺激し、かつ成長中において骨塩量を刺激して最大骨量の最適化を補助する。具体的には、これは幼少期において最適な骨の成長をもたらし得る。この食品組成物は、骨の損失、特に哺乳動物における加齢に関連する骨の損失又は長期間の入院に関連する骨の損失を予防するのに役立つ。これは骨粗鬆症の危険性を軽減させ、骨折後の回復を改善させる。さらにこれは、哺乳動物における軟骨の形成、並びにペット及びヒトにおける変形性関節症の予防に役立ち、これは個体の活動又は運動性がより良好になることをもたらす。

【００４３】

以下の実施例は、例示目的のみで示し、決して本出願の主題を限定するものとして解釈

されるべきでない。別段に示さない限り、すべてのパーセンテージは重量パーセントで示す。実施例の前に図面の簡単な説明を記載する。

【実施例１】

【００４４】

骨形成アッセイ及び骨再吸収アッセイ

１．骨形成

骨形成についてはＢＭＰ－２（骨形成タンパク質）遺伝子リポーターアッセイによって、また骨再吸収については頭蓋冠アッセイによって、９１個の抽出物をスクリーニングした。これら９１個の抽出物は、３０種の異なる植物に対応する。

【００４５】

材料及び方法

・スクリーニングアッセイ用の抽出物の調製

粉砕した植物材料をヘキサンで脱脂し、その後、水のパーセンテージが１０～９０％で異なる、好ましくは５０％である、アルコールと水との混合物で抽出した。アルコールはメチルアルコール又はエチルアルコールでよく、抽出物１ａを得た。

【００４６】

この第１抽出の残渣の一定量で、α及びβグルコシダーゼを用いて酵素的加水分解を行った。酵素を酸性条件で置き換えることができる。この操作は穏やかな条件下（室温）で行うか、又は様々な酸濃度を用いて還流によって行い得る。加水分解した水相を非混和性の溶媒、好ましくは酢酸エチルで抽出して抽出物２ａを得た。

【００４７】

抽出物を乾燥させるか、凍結乾燥させるか、又は液状形態として供給することができる。一部の場合では、ポリビニルポリピロリドン（ＰＶＰＰ）処理によってポリフェノールを廃棄して、スクリーニングアッセイにおける人工物質を避けることができる。

【００４８】

抽出物の調製に次いで、各抽出物を秤量し、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に最終濃度２０ｍｇ／ｍｌで再溶解させ、一定量に分割して－２０℃で保存した。これをストック溶液として使用し、後に各アッセイにおいて媒体で希釈した。アッセイシステムで様々な用量を試験した。

【００４９】

・骨形成アッセイ

ＢＭＰ－２ルシフェラーゼアッセイ－ルシフェラーゼ遺伝子に動作可能に連結されたＢＭＰ－２のプロモーターを含む２Ｔ３細胞を使用して、抽出物の活性を決定した。細胞溶解液におけるルシフェラーゼ活性の増大は、ＢＭＰ－２プロモーター活性の増大を反映している。開始希釈物１００μｇ／ｍｌから、０．２μｇ／ｍｌまで１／２に希釈して、抽出物をアッセイした。細胞抽出物のルシフェラーゼ活性を測定することによってＢＭＰ－２プロモーター活性を測定した。

【００５０】

１３種の植物がＢＭＰ－２発現の刺激において有意な陽性結果を示した（表１）。

【００５１】

【表１】

ラテン名	和名	部分	濃度 μg/ml	活性抽出物／番号
Acorus calamus	ショウブ	根茎	5	MeOH/ 水/731
Amelanchier ovalis	サービスベリー	果実	10	MeOH/ 水/219
Artemisia vulgaris	ヨモギ／ニガヨモギ	地上部分	10	酢酸エチル/225
Cyperus rotundus	ハマスゲ	根茎	10	酢酸エチル/205
Taraxacum officinalis	一般のタンポポ	葉	50	酢酸エチル/750
Lindera benzoin	ﾆｵｲﾍﾞﾝｿﾞｲﾝ	地上部分	50	酢酸エチル/740
Prunus persica	モモ	種子	25	酢酸エチル/772
Glycine max	ダイズ	細胞培養物	50	酢酸エチル768
Iris pallida	ニオイアヤメ	塊茎	100	MeOH/ 水/239
Rosmarinus officinalis	ローズマリー	葉	50	MeOH/ 水/2004 酢酸エチル/2005
Carvi	キャラウェイ	種子	25	酢酸エチル/2074
Thyme	タイム	葉	25	酢酸エチル/2067
Mentha spicata	ミント	葉	100	酢酸エチル/2072
Vitis vinifera	ブドウ	果実	100	酢酸エチル/2069

表１

【００５２】

ＢＭＰ－２を刺激する、同じ植物の新しい調製物及びその細分画の例は以下のとおりである。

Ｌｉｎｄｅｒａ ｂｅｎｚｏｉｎ、活性抽出物／番号 酢酸エチル／７４０／２０５９；活性細分画／番号 ２０６０

Ｔａｒａｘａｃｕｍ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ、活性抽出物／番号 酢酸エチル／７５０／２０３４；活性細分画／番号 ２０３５

Ｃｙｐｅｒｕｓ ｒｏｔｕｎｄｕｓ、活性抽出物／番号 酢酸エチル／２０５／２０１１；活性細分画／番号 ２０１２、２０１３

Ｉｒｉｓ ｐａｌｌｉｄａ、活性抽出物／番号 ＭｅＯＨ／水／２３９；活性細分画／番号 ７６０／７６２／２０２１、２０２２

【００５３】

細分画は、異なる極性の溶媒によって溶出させた、逆相シリカゲルカートリッジでの分画化によって調製した。純粋なダイズイソフラボンのゲニステイン及びダイゼイン（10^{-6}Ｍ）はＢＭＰ－２を刺激したが、エストラジオールは刺激しなかった。

【００５４】

ＢＭＰ－２の誘発は、植物エストロゲンによって刺激されるがエストロゲン自体には刺

激されないので、エストロゲン様活性に限定されていないと考えられる。これは、植物エストロゲン（ゲニステイン及びダイゼインなど）がエストロゲン性でない機構に媒介されているかもしれないことを意味する。ＢＭＰ－２プロモーター活性はエストラジオールによって刺激されないので、この試験においては、植物化合物のエストロゲン性は活性である必要がない。

【００５５】

【表２】

植物	活性抽出物番号	濃度(μg/ml)
Glycine max	酢酸エチル/2001	10, 50
Rosmarinus officinalis	MeOH/ 水/2004	10, 50
Rosmarinus officinalis	酢酸エチル/2005	10
Cyperus rotundus	細分画 /2012	10, 50
Iris pallida	細分画 /2022	10
Thyme	酢酸エチル/2067	10
Carvi	酢酸エチル/2074	10

頭蓋冠器官の培養物における骨形成の例

【００５６】

使用した方法は、Ｓｃｉｅｎｃｅ２８６：１９４６～１９４９（１９９９年）に記載されている。抽出物を、４日間のｉｎ　ｖｉｔｒｏ新生仔ネズミ頭蓋冠アッセイで評価した。骨を抽出物と共に４日間の間中インキュベートした。骨形成は組織学によって評価した。

【００５７】

２．骨再吸収、頭蓋冠アッセイ

ＩＬ－１（10^{-10}Ｍ）に刺激される骨再吸収を阻害する抽出物の能力を新生仔骨再吸収アッセイで評価した。各抽出物について、１０μｇ／ｍｌで骨の再吸収を阻害する能力を評価した。

【００５８】

ＩＬ－１（10^{-10}Ｍ）に刺激される骨再吸収を阻害する、実施例１で調製した抽出物の能力を、新生仔骨再吸収アッセイで評価した。各抽出物について、１０μｇ／ｍｌで骨の再吸収を阻害する能力を評価した。

【００５９】

陽性と判明した植物抽出物を表２に示す。

【００６０】

【表３】

ラテン名	和名	部分	活性抽出物／番号
Amelanchier alnifolia	サービスベリー	果実	酢酸エチル/734
Ocimum gratissimum	バジルの一種	葉	MeOH/H_2O/737
Ocimum gratissimum	バジルの一種	葉	酢酸エチル/738
Carthamus tinctorius	ベニバナ	種子	酢酸エチル/746
Cyperus rotundus	ハマスゲ	根茎	酢酸エチル/205
Glycine max	ダイズ	細胞培養物	768

表２

【００６１】
Ａｍｅｌａｎｃｈｉｅｒ ａｌｎｉｆｏｌｉａ、Ｏｃｉｍｕｍ ｇｒａｔｉｓｓｉｍｕｍ並びにＣａｒｔｈａｍｕｓ ｔｉｎｃｔｏｒｉｕｓ及びＧｌｙｃｉｎｅ ｍａｘの植物は骨再吸収アッセイで活性であった。Ｃｙｐｅｒｕｓ ｒｏｔｕｎｄｕｓは骨の再吸収を阻害し、ＢＭＰ－２を誘発させた。

【実施例２】

【００６２】
ヒト骨芽細胞における、内在ＢＭＰ－２発現に対する植物抽出物の効果
実施例１でＢＭＰ－２の誘発に陽性と判明した植物を、ＢＭＰ－２の内因性発現を誘発させる能力について、ヒト骨膜／前骨芽細胞系であるｈＰＯＢ－ｔｅｒｔでさらに試験した。骨芽細胞におけるこの試験により、実施例１で示した結果が確認された。

【００６３】
例えば、Ｌｉｎｄｅｒａ ｂｅｎｚｏｉｎの抽出物（抽出物７４０、５０μｇ／ｍｌ）及びＣｙｐｅｒｕｓ ｒｏｔｕｎｄｕｓの抽出物（抽出物２０５、１０μｇ／ｍｌ）で４８時間、ｈＰＯＢ－ｔｅｒｔ細胞を処理することにより、ＢＭＰ－２発現が対照の３．８及び２．８倍刺激された（図１参照）。このアッセイの妥当性検証は、２．５倍のＢＭＰ－２誘発を示す陽性対照としてロバスタチン（０．５μｇ／ｍｌ）を用いて行った。

【００６４】
コンフルエントな状態で、細胞を０．０５μｇ／ｍｌのロバスタチン又は植物抽出物と共にインキュベートした。ＴＲＩｚｏｌ Ｒｅａｇｅｎｔ（Ｇｉｂｃｏ）を用いて全ＲＮＡを抽出した。１ｓｔ Ｓｔｒａｎｄ ｃＤＮＡ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ Ｋｉｔ（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ）を使用して、１０μｇのＲＮＡを逆転写した。アニーリング温度５５℃で、特異的オリゴヌクレオチドプライマー（５’：ＴＴＧＣＧＧＣＴＧＣＴＣＡＧＣＡＴＧＴＴ；３’：ＣＡＴＣＴＴＧＣＡＴＣＴＧＴＴＣＴＣＧＧＡＡ）を使用して、ＢＭＰ－２のｃＤＮＡ配列を３５サイクル増幅した。ＰＣＲ産物をアガロースゲル電気泳動で分離し、臭化エチジウム染色によって検出した。定量はＮＩＨ Ｉｍａｇｅ Ｓｏｆｔｗａｒｅを用いて行い、アクチンをハウスキーピング遺伝子として結果を正規化した。

【００６５】
結果を図１に示す。

【００６６】
骨の再吸収
頭蓋冠アッセイで陽性と判明した植物抽出物を、骨再吸収の第２アッセイ、すなわちウシ骨切片上で培養したウサギ骨混合細胞を使用したピットアッセイ（Ｔｅｚｕｋａ Ｋ．他、１９９２年、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．、１８６（２）：９１１～７及びＬｏｒｇｅｔ Ｆ．他、２０００年、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．、２６８（３）：８９９～９０３）で再度試験した。ＴＲ

ＡＰ（酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ）染色によって再吸収ピットを可視化した。陽性細胞を数えた。

【００６７】

２つのアッセイシステムにおける、１０μｇ／ｍｌの抽出物の活性の比較を図２に示す。

【実施例３】

【００６８】

ドライペットフード

餌混合物は、約５８重量％のトウモロコシ、約５．５重量％のコーングルテン、約２２重量％のチキンミール、２．５％の乾燥チコリ、約１０％のＣｙｐｅｒｕｓ ｒｏｔｏｎｄｕｓの塊茎からなり、残りは塩、ビタミン及びミネラルからなる。

【００６９】

餌混合物をプレコンディショナーに供給し、湿らせる。その後、湿らせた供給物を押出成形器－調理器に供給してゼラチン化する。押出成形器を出て行くゼラチン化したマトリックスをダイに通して押出成形する。押出成形された物を、犬に与えるのに適切な小片に切断し、約１１０℃で約２０分間乾燥させ、冷却してペレットを形成する。

【００７０】

この乾燥ドッグフードは骨及び軟骨の健康に正の効果を与え、その運動性を増加させる。

【実施例４】

【００７１】

ウェット缶詰ペットフードとサプリメント

混合物を７３％の鶏の屠体、豚の肺及び牛のレバー（粉砕）、１６％の小麦粉、２％の色素、ビタミン、及び無機塩から調製する。この混合物を１２℃で乳化し、プディングの形態で押出成形し、その後、９０℃で調理する。これを３０℃に冷却し、チャンクに切断する。これらのチャンクのうち４５％を、９８％の水、１％の色素、及び１％のグアールガムから調製したソース５５％と混合する。ブリキ缶に充填し、１２５℃で４０分間滅菌する。

【００７２】

与える前にペットフードを混合するサプリメントとして、追加のパッケージ（例えばサシェ）は、１日のペットフードに加えるための粉末にしたＣｙｐｅｒｕｓ Ｒｏｔｕｎｄｕｓの地上部分２５ｇを含む。ペット用の対応する量は約２５ｇ／日であり、これは、缶と一緒に（例えば缶の上に）サプリメントとして供給することができる。

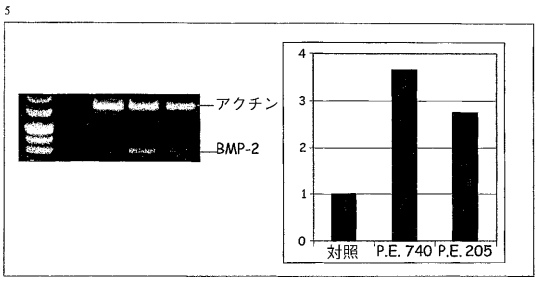
【図面の簡単な説明】

【００７３】

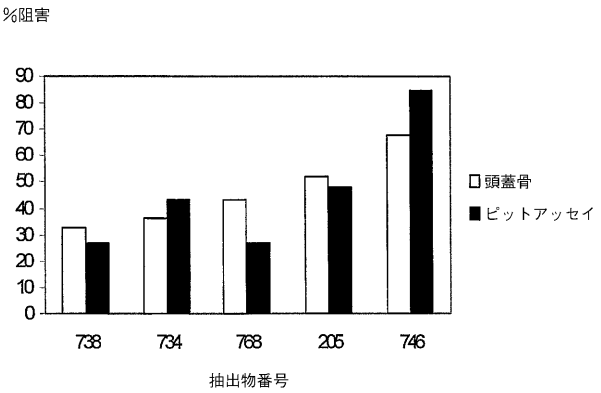
【図１】Ｌｉｎｄｅｒａ ｂｅｎｚｏｉｎ（Ｐ．Ｅ．７４０、５０μｇ／ｍｌ）又はＣｙｐｅｒｕｓ Ｒｏｎｔｕｎｄｕｓ（Ｐ．Ｅ．２０５、１０μｇ／ｍｌ）由来の抽出物で４８時間処理した後の、ｈＰＯＢ－ｔｅｒｔ細胞中の内在ＢＭＰ－２のｍＲＮＡ発現の、ＲＴ－ＰＣＲによる測定値を示す図である。これらはそれぞれ対照の３．８倍及び２．８倍のＢＭＰ－２の刺激を示している。このアッセイの妥当性検査は、陽性対照としてロバスタチン（０．５μｇ／ｍｌ）を用いて行った。

【図２】Ｏｃｉｍｕｍ ｇｒａｔｉｓｓｉｍｕｍ（７３８）、Ａｍｅｌａｎｃｈｉｅｒ ａｌｎｉｆｏｌｉａ（７３４）、Ｇｌｙｃｉｎｅ ｍａｘ（７６８）、Ｃｙｐｅｒｕｓ ｒｏｔｕｎｄｕｓ（２０５）、Ｃａｒｔｈａｍｕｓ ｔｉｎｃｔｏｒｉｕｓ（７４６）の抽出物における、頭蓋冠アッセイ（Ａ）及びピットアッセイ（Ｂ）で測定された阻害値の比較を示す図である。

【図１】


アクチン
BMP-2
4
3
2
1
0
対照
P.E. 740
P.E. 205

【図２】


%阻害
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
738
734
768
205
746
抽出物番号
頭蓋骨
ピットアッセイ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/14120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A23L1/30 A61K35/78 A61P19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A23L A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 47149 A (PLANTAMED ARZNEIMITTEL GMBH ;JARRY HUBERTUS (DE); POPP MICHAEL (DE) 23 September 1999 (1999-09-23) page 4, line 1-18; claims 1,6,10,12 ---	1-19
X	US 6 235 287 B1 (JACOBSEN NINA ET AL) 22 May 2001 (2001-05-22) column 4, line 56 -column 5, line 35; claims 1,3 ---	1-4,6-19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200204 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2002-017683 XP002198191 -& JP 2001 302539 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD), 31 October 2001 (2001-10-31) abstract ---	1-19

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 March 2003	24/04/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Heirbaut, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/14120

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 45725 A (HOFFMAN KEITH ;BASU AMARESH (US); ANCILE PHARMACEUTICALS INC (US)) 28 June 2001 (2001-06-28) claims 3,4,6,15,18	1-4,6-19
X	GB 2 355 189 A (BABIKIAN YOUSEF HAIK) 18 April 2001 (2001-04-18) page 4, line 15 -page 5, line 10; claims 1-11; examples 1-3	1-10
X	WO 01 01996 A (MIN XU ;PRINCE RICHARD LEWIS (AU); UNIV WESTERN AUSTRALIA (AU); GU) 11 January 2001 (2001-01-11) claims 22,24,25,28	1-19
X	WO 00 64438 A (KELLY GRAHAM EDMUND ;NOVOGEN RES PTY LTD (AU); HUSBAND ALAN JAMES) 2 November 2000 (2000-11-02) claims 1,4,5,9,15-19,21,28,30,31,41-43	1-19
X	US 2001/012523 A1 (MUHLBAUER ROMAN CONRAD) 9 August 2001 (2001-08-09) claims 1-10,15	1-19
X	US 6 274 176 B1 (GLOMSKI PETER ET AL) 14 August 2001 (2001-08-14) claims 1-4	1-19
X	US 5 908 628 A (HOU LIPING) 1 June 1999 (1999-06-01) claims 1-4,9,10,14-16	1-19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200163 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-558222 XP002198192 & CN 1 302 636 A (TAN C), 11 July 2001 (2001-07-11) abstract	1-19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200219 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2002-140742 XP002198193 & CN 1 322 553 A (CHEN Z), 21 November 2001 (2001-11-21) abstract	1-19

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/14120

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200176 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-657430 XP002198194 & CN 1 307 887 A (KONG Z), 15 August 2001 (2001-08-15) abstract	1-4,6-19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200144 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-409765 XP002198195 & CN 1 292 274 A (CHEN Z), 25 April 2001 (2001-04-25) abstract	1-18
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200120 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-192235 XP002198196 & CN 1 274 599 A (ZHOU J), 29 November 2000 (2000-11-29) abstract	1-14,18, 19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200127 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-264633 XP002198197 & RU 2 162 334 C (TITIEVA N M), 27 January 2001 (2001-01-27) abstract	1-19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200103 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-016794 XP002198198 & CN 1 267 526 A (CHEN Y), 27 September 2000 (2000-09-27) abstract	1-18
X	DE 198 14 725 A (RUEPP MICHAEL O) 7 October 1999 (1999-10-07) claims 1-3,8-11	1-19
X	CN 1 169 863 A (XIE JINGLONG) 14 January 1998 (1998-01-14) abstract	1-19

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/14120

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 03716 A (SUN FARM CORP ;SUN ALEXANDER S (US)) 18 January 2001 (2001-01-18) page 3, paragraph 3 page 4, paragraph 5 ---	1-19
X	US 2001/024664 A1 (HUMMERT SUSAN L ET AL) 27 September 2001 (2001-09-27) page 5, paragraph 72 ---	1-19
X	WO 99 55351 A (LEKO VLADIMIR) 4 November 1999 (1999-11-04) page 5, line 24 -page 6, line 22; claims 1-4 ---	1-19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199836 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D16, AN 1998-426120 XP002198409 & RU 2 102 460 C (UFA WINE WKS), 20 January 1998 (1998-01-20) abstract ---	1-10
P,X	WO 02 13840 A (UNIV BERN ;MUEHLBAUER ROMAN (CH)) 21 February 2002 (2002-02-21) claims 7,21-23 -----	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

International Application No. PCT/EP 02/14120

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 14-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/14120

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: –
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/14120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9947149 A	23-09-1999	DE 19812204 A1	04-11-1999
		AT 225182 T	15-10-2002
		AU 3146699 A	11-10-1999
		BR 9908256 A	12-12-2000
		CA 2321444 A1	23-09-1999
		CN 1293575 T	02-05-2001
		DE 59902932 D1	07-11-2002
		DK 1064009 T3	04-11-2002
		WO 9947149 A1	23-09-1999
		EP 1064009 A1	03-01-2001
		HU 0200921 A2	28-12-2002
		JP 2002506827 T	05-03-2002
		PL 342486 A1	04-06-2001
		TR 200002686 T2	21-12-2000
US 6235287 B1	22-05-2001	AU 748535 B2	06-06-2002
		AU 1960199 A	26-07-1999
		WO 9935116 A1	15-07-1999
		EP 1045822 A1	25-10-2000
		JP 2002500209 T	08-01-2002
JP 2001302539 A	31-10-2001	AU 5256401 A	07-11-2001
		EP 1277475 A1	22-01-2003
		WO 0180874 A1	01-11-2001
WO 0145725 A	28-06-2001	AU 2446801 A	03-07-2001
		WO 0145725 A2	28-06-2001
		US 2002025348 A1	28-02-2002
GB 2355189 A	18-04-2001	NONE	
WO 0101996 A	11-01-2001	WO 0101996 A1	11-01-2001
		AU 5511300 A	22-01-2001
WO 0064438 A	02-11-2000	WO 0064438 A1	02-11-2000
		AU 4092300 A	10-11-2000
		EP 1173165 A1	23-01-2002
		JP 2002542286 T	10-12-2002
US 2001012523 A1	09-08-2001	AU 6332999 A	26-04-2000
		EP 1117418 A1	25-07-2001
		JP 2002526415 T	20-08-2002
		WO 0020015 A1	13-04-2000
US 6274176 B1	14-08-2001	NONE	
US 5908628 A	01-06-1999	NONE	
CN 1302636 A	11-07-2001	NONE	
CN 1322553 A	21-11-2001	NONE	
CN 1307887 A	15-08-2001	NONE	
CN 1292274 A	25-04-2001	NONE	
CN 1274599 A	29-11-2000	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/14120

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
RU 2162334	C	27-01-2001	RU	2162334 C1	27-01-2001
CN 1267526	A	27-09-2000	NONE		
DE 19814725	A	07-10-1999	DE	19814725 A1	07-10-1999
			AU	3602199 A	25-10-1999
			WO	9951250 A1	14-10-1999
			EP	1067947 A1	17-01-2001
CN 1169863	A	14-01-1998	NONE		
WO 0103716	A	18-01-2001	AU	5919400 A	30-01-2001
			CN	1370074 T	18-09-2002
			EP	1194156 A1	10-04-2002
			WO	0103716 A1	18-01-2001
			US	2002127243 A1	12-09-2002
US 2001024664	A1	27-09-2001	US	2001006686 A1	05-07-2001
			AU	3098502 A	24-06-2002
			WO	0247708 A2	20-06-2002
			AU	3893500 A	09-10-2000
			BR	0009143 A	26-12-2001
			CN	1362881 T	07-08-2002
			EP	1171142 A1	16-01-2002
			JP	2002539269 T	19-11-2002
			WO	0056348 A1	28-09-2000
			US	2002192305 A1	19-12-2002
WO 9955351	A	04-11-1999	HR	980109 A1	31-08-2000
			HR	990080 A1	30-04-2001
			AU	3622099 A	16-11-1999
			GB	2363714 A	09-01-2002
			WO	9955351 A1	04-11-1999
			BR	9917211 A	14-05-2002
			CN	1348380 T	08-05-2002
			JP	2002534354 T	15-10-2002
			US	2002102315 A1	01-08-2002
RU 2102460	C	20-01-1998	RU	2102460 C1	20-01-1998
WO 0213840	A	21-02-2002	AU	7375901 A	25-02-2002
			WO	0213840 A1	21-02-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 31/122	Ａ６１Ｋ 35/78	Ｔ	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ 31/343	Ａ６１Ｋ 35/78	Ｗ	
Ａ６１Ｐ 3/14	Ａ６１Ｋ 35/78	Ｘ	
Ａ６１Ｐ 19/02	Ａ２３Ｋ 1/16	３０４Ｃ	
Ａ６１Ｐ 19/08	Ａ２３Ｋ 1/18	Ａ	
Ａ６１Ｐ 19/10	Ａ２３Ｌ 1/30	Ｂ	
	Ａ６１Ｋ 31/045		
	Ａ６１Ｋ 31/122		
	Ａ６１Ｋ 31/343		
	Ａ６１Ｐ 3/14		
	Ａ６１Ｐ 19/02		
	Ａ６１Ｐ 19/08		
	Ａ６１Ｐ 19/10		

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 オッフォード、キャヴィン、エリザベス
スイス国、ポリエズ － ピッテット、 シェマン デュ ラトゥニュイオ、オー ドゥ ペルシェ ビー
(72)発明者 フェデリチ、エルマンノ
イタリア国、ペルージャ、ヴィア ヴェスプッチ ４
(72)発明者 レモール、ベルナルド
フランス国、トゥール、リュ シァルメル ５９
(72)発明者 コルトワ、ディディエ
フランス国、サン － アヴェルタン、 リュ デ タマリス ５１

Ｆターム(参考) 2B005 AA05 AA06
2B150 AA06 AB20 DD31 DD42 DD43 DD44 DD45 DD57
4B018 MD61 ME05
4C086 AA01 AA02 BA05 EA22 EA26 GA17 MA01 MA02 MA04 MA52
NA14 ZA96 ZA97 ZC21 ZC61 ZC75
4C088 AB26 AB29 AB33 AB38 AB40 AB45 AB51 AB52 AB56 AB61
AB72 AB79 AB80 AC02 AC03 AC04 AC05 AC11 AC12 AC13
BA08 BA09 BA10 BA11 CA03 CA25 MA02 MA07 MA08 MA52
NA14 ZA96 ZA97 ZC21 ZC61 ZC75
4C206 AA01 AA02 CA08 CB23 KA01 KA18 MA01 MA02 MA04 MA11
MA13 MA28 MA72 ZA96 ZA97 ZC21 ZC61 ZC75